平成２年度厚生省心身障害研究
「代謝疾患・内分泌疾患等のマス・スクリーニング，
進行阻止及び長期管理に関する研究」

シスタチオニン合成酵素障害に基づくホモシスチン尿症の長期予後
（分担研究：現行マススクリーニングにより発見された患児の管理と長期予後に関する研究）

長谷　豊 *

【要約】厚生省研究班集計（1988年度末）で報告されている16例のシスタチオニン合成酵素障害に基づくホモシスチン尿症を主体に、長期予後、ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞや管理上などの問題点について検討した。B_6反応性は、中間型と思われる１例以外は全例B_6不応型であった。早期にﾒﾁｵﾆﾝ制限食事療法を施行された例（1ヵ月以内８例）は、ほぼ良好な知能発達を示していた。身体発育は順調で、高ﾒﾁｵﾆﾝ血症に比し高身長の傾向にあった。血中ﾒﾁｵﾆﾝは初回から高値を示し、再採血、精検・診断時とより高値になるが、初回1.5mg/dlと正常が夫々１例あり注目された。また新生児期に尿ｼｱﾝﾆﾄﾛﾌﾟﾙｼｯﾄﾞ反応が陰性で診断が遅れた例が４例あり、うち１例は高ﾒﾁｵﾆﾝ血症としてﾌｫﾛｰされ、６歳時に診断されていた。以上のことから、精検診断時の鋭敏で確実な尿中ﾎﾓｼｽﾁﾝ検出方法の確立と、ﾒﾁｵﾆﾝ以外のﾎﾓｼｽﾃｲﾝを指標とした新しいｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ法の開発も必要と考えられた。また生後39日と53日に夫々肺出血と肺梗塞で死亡した２例や９歳時に水晶体脱臼が見られた中間型があり、B_6投与の見直しと食事治療開始の優先、ﾍﾞﾀｲﾝの早期投与や血小板凝集抑制作用のある薬剤投与の考慮も必要と考えられた。

見出し語：ホモシスチン尿症、新生児スクリーニング、高メチオニン血症

【研究方法】シスタチオニン合成酵素障害に基づくホモシスチン尿症は、厚生省研究班青木らの1988年度末集計で、15例が報告されている。さらにｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ正常で後に症状より発見された１例を加えても16例で、頻度は100 万人に１人と、考えられていたよりはるかに少ない。これらの症例につき、症例報告、発表論文や

＊　大阪市立小児保健センター　第一内科
（ 1st Dep. of Pediatrics , Osaka Children's Medical Center ）

学会発表抄録などから長期予後を検討し、Muddら(1985) やPullonら(1980) の欧米の報告も参考に、スクリーニング や管理上などの問題点についても検討した。

表1　日本の新生児マススクリーニングで発見されたホモシスチン尿症

No.	患者	出生年度	性	メチオニン値 (mg/dl) 初回	再検	精検	尿CN反応	食事治療開始年令	備考（現在の状態など）
1.	HK	1978	F			16～20	+	20 日	死亡（39日）肺出血
2.	KN	1979	M	8	8	16.0	++	48 日	死亡（53日）肺梗塞
* 3.	KH	1979	F	4	8	32.2	+	20 日	10Y1M:IQ88, 水晶体偏位(+)
* 4.	TK	1979	M				−	< 1月	2Yで 治療中止. 5Y:右側水晶体摘出. 6Y11Mより右片麻痺. DQ:20
5.	YK	1980	M	1.5	20	27.4	−	42 日	正常（7Y6M:IQ101）
6.	NY	1981	M	13		10.4	+	30 日	4Y3M:DQ110, 3Y6Mより ベタイン投与
7.	YY	1981	F	8	8↑	18.0	+?	32 日	正常（4Y:DQ105）
* 8.	KK	1982	F	12	12	20.7	±	24 日	4Y9M:IQ105, 2Y3MよりベタイN 投与
9.	MK	1982	F	4	20↑	25.4	++	52 日	3Y:DQ86
*10.	KH	1983	M	8		21.2	−	3月8日	5Y8M:DQ94
11.	HH	1985	M	2～4	12	15.8	+	43 日	正常
12.	TH	1986	M	4	8	15.0	?	59 日	再検まで 1.5月
13.	YT	1987	F	4	8	14.3	−	3 月	5M肝機能障害, 1Y:DQ109
14.	AI	1987	F	8	25.2	31.5	?	30 日	正常, ベタイン投与
15.	Y	1988	M	4～8	16～20	24.3	+	28 日	
*	MH	1985	F	1↓	／	8.3	+	2才5月	*10 KHの 妹, スクリーニングもれ, DQ57

* 同胞例あり

【結果】表1は16例のまとめである。血中メチオニン は初回から高値を示し、再採血、精検・診断時とより高値になるが、最下段のスクリーニング 正常で2歳5カ月時に症状から発見された1例(MH)と、初回1.5mg/dlであった例(No5, YK)は注目に値する。即ち高メチオニン 血症を示さないシスタチオニン 合成酵素障害に基づくホモシスチン尿症の存在である。また新生児期に尿シアンニトロプルシッド 反応が陰性で診断が遅れた症例が4例あり、いずれも治療開始が遅れている。うち1例は高メチオニン 血症としてフォローされ、5歳で水晶体摘出手術、6歳時に右片麻痺より診断された問題例である。

このことから、精検診断時に鋭敏で確実な尿中ホモシスチン検出方法（硝酸銀シアンニトロプルシッド 反応もあるが）の確立が必要で、さらにメチオニン 以外のホモシステイン を指標としたスクリーニング 法を始めとした新しいスクリーニング 方法の開発も必要と考えられた。

B_6反応性は、中間型と思われる1例以

表2

シスタチオニン合成酵素障害によるホモシスチン尿症のB_6反応性について

	B_6 不応型	B_6 反応型	中間型
I. Muddらの報告 (1985): 529例*			
①症状 または同胞検索で発見 (474)	40 % (188)	47 % (224)	13 % (62)
②新生児スクリーニング発見(55)	78 % (43)	13 % (7)	9 % (5)
③高メチオニン血症（−）例(25)	8 % (2)	84 % (21)	8 % (2)
II. Pullonらの報告 (1980):32例*			
新生児スクリーニング発見例	85 % (23)	15 % (4)	— (0)
III. 日本の新生児スクリーニングで発見された症例 15例	93 % (14)	— (0)	7 % (1)

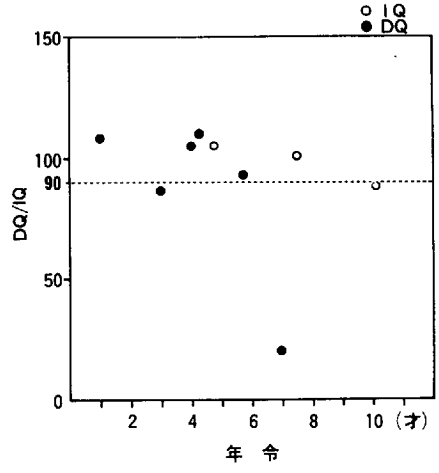
* B_6反応不明例を除く.

外はB_6不応型であった。Pullonら やMuddら の報告でも、スクリーニング 発見例のほとんどがB_6不応型である（表２）。しかし、Muddら は症状や同胞検索で発見された症例でのB_6反応型と不応型の比率はほぼ同率であったことと、高メチオニン 血症のない例の84%がB_6反応型であったことから、B_6反応型の見逃しの可能性を示唆している。欧米では生後１～２日の採血であることも一因であろうが、わが国においても同様な結果が出ていることはB_6反応型の見逃しの考慮も必要で、今後B_6反応型をも検出出来るようなスクリーニング 法の研究開発も必要と考えられた。

図１は知能発達の予後をみたもので、15例のうちIQ／DQの測定値が判明している症例の調べ得た最近の値を記入した。１ 症例(No4, TK)を除き、早期にメチオニン 制限食事療法を施行された例（1カ月以内8例）は、ほぼ良好な知能発達を示しており、同胞例との比較（表略）でも、スクリーニング 発見・治療例の方が明らかに発達は良好であった。

図１

新生児マススクリーニングで発見された
ホモシスチン尿症の発達指数(DQ/IQ)



知能発達について、Muddら は症状または同胞検索で発見された例では、IQ／DQが90以上か、平均または平均以上や正常発達と報告されたB_6不応型はたった９％である。しかし新生児スクリーニング で発見された例では77%と高率であり、Pullonら

表３　シスタチオニン合成酵素障害によるホモシスチン尿症の知能発達

	B_6反応型	B_6不応型
Ⅰ．Muddらの報告（1985）		
①症状または同胞検索で発見		
IQ 90 以上 / 平均or平均以上 ］の症例	43 %	9 %
②新生児スクリーニングで発見		
IQ 90 以上 / 平均or平均以上 ］の症例	≒100 %	77 %
Ⅱ．Pullonらの報告（1980）		
新生児スクリーニングで発見		
IQ 90 以上または正常	100 %	81 %
Ⅲ．日本の新生児スクリーニングで発見された症例		
IQ 90 以上または正常	／	75 %

の報告の81%や今回の集計の75%と同傾向を示した（表3）。このことから、B_6不応型ﾎﾓｼｽﾁﾝ尿症の知能発達に対する早期発見・早期治療の効果が著しいことは明らかであり、ﾎﾓｼｽﾁﾝ尿症のｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞの必要性を再認識させる結果であった。

身体発育は順調であったが、高ﾒﾁｵﾆﾝ血症に比し高身長の傾向にあり（図略）、マルファン症候群様体型に関連するとも考えられるが、断定は出来なかった。

Thromboembolism(血栓塞栓症）について、Muddらは無治療のB_6不応型で15歳時には27%に既往歴としてみられるとしている。今回の15例でthromboembolismをきたした症例は、生後39日と53日に夫々肺出血と肺梗塞で死亡した2例（No1,HK；No2,KN）と6歳11ｶ月に脳血栓によると考えられる右片麻痺よりﾎﾓｼｽﾁﾝ尿症と診断された1例(No4,TK)の計3例にみられた。血小板凝集能異常は症例KNでみられているが、HKは不明、TKでは明らかな異常は見られていない。しかし、いずれも治療開始直後か、治療が行なわれていない例であった。血小板凝集能異常に対してｼﾋﾟﾘﾀﾞﾓｰﾙ（ﾍﾟﾙｻﾝﾁﾝなど）やｱｽﾋﾟﾘﾝ系薬剤などの治療を実際に行なったのは、No9,MKのみであった。さらにﾋﾞﾀﾐﾝB_6、特に活性型の投与後、急激な中止により状態が悪化した症例(No2,KN)もあり、VB_6大量投与を見直して、ﾒﾁｵﾆﾝ制限食事治療を第一選択とするよう研究班の暫定治療指針を改定する必要があると思われた。

水晶体脱臼について、MuddらはB_6不応型の自然経過で10歳時に82%にみられると報告している。この15例では、9歳時に水晶体脱臼が見られた中間型の例(No3,KH)と5歳で水晶体摘出術を受けたNo4,TKにみられた。いずれも夫々の同胞（8歳時と10歳時）にもみられている。この予防のためには、長期投与による副作用が明らかでないので問題は残るが、ﾎﾓｼｽﾁﾝ減少を計るﾍﾞﾀｲﾝ投与が有効と考えられる。今回の集計でも5歳前より投与が行なわれた症例が3例あった。

以上から、ﾎﾓｼｽﾁﾝ尿症の頻度は低いが、治療効果から考え、ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞは必要であるが、ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ、診断、治療、予後、夫々に問題点があり、さらに研究して行かなければならないと思われた。

【文献】

1.特殊ﾐﾙｸ情報，第13号,1986；p9-37.
2.青木菊麿，木野加代子：厚生省心身障害研究・代謝疾患・内分泌疾患等のﾏｽ･ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ,進行阻止及び長期管理に関する研究班平成元年度研究報告書,1990；p11-13.
3.池内優仁，他：日本先天代謝異常学会雑誌，Vol4,No1,1988；p53.
4.上村憲司，他：日本先天代謝異常学会雑誌，Vol4,No2,1988；p33.
5.Mudd,SH,et al:Am J Hum Genet，37,1985；p1-31.
6.Pullon,DHH:Neonatal Screening of Inborn Errors of Metabolism (eds by Bickel,H,et al.) 1980；p29-44，Springer-Verlag.

検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります

【要約】厚生省研究班集計(1988 年度末)で報告されている 16 例のシスタチオニン合成酵素障害に基づくホモシスチン尿症を主体に、長期予後、スクリーニングや管理上などの問題点について検討した。B6 反応性は、中間型と思われる 1 例以外は全例 B6 不応型であった。早期にメチオニン制限食事療法を施行された例(1 ヵ月以内 8 例)は、ほぼ良好な知能発達を示していた。身体発育は順調で、高メチオニン血症に比し高身長の傾向にあった。血中メチオニンは初回から高値を示し、再採血、精検・診断時とより高値になるが、初回 1.5 mg/dl と正常が夫々1 例あり注目された。また新生児期に尿シアンニトロプルシッド反応が陰性で診断が遅れた例が4例あり、うち1例は高メチオニン血症としてフォローされ、6 歳時に診断されていた。以上のことから、精検診断時の鋭敏で確実な尿中ホモシスチン検出方法の確立と、メチオニン以外のホモシステインを指標とした新しいスクリーニング法の開発も必要と考えられた。また生後 39 日と 53 日に夫々肺出血と肺梗塞で死亡した 2 例や9歳時に水晶体脱臼が見られた中間型があり、B6 投与の見直しと食事治療開始の優先、ベタインの早期投与や血小板凝集抑制作用のある薬剤投与の考慮も必要と考えられた。